

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

Theka- und Granulosazelltumor

Histo-pathologische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel



vorgelegt von

Hans-Rudolf SCHULTHEISS

von Basel und Riehen



19

58

Verlag von S. Karger in Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Prof. Dr. S. Scheidegger.

Tag der Promotion: 21. November 1956.

Theka- und Granulosazelltumor

Löffler und *Priesel* beschrieben 1932 eine Gruppe von Tumoren des Ovariums, für welche sie die Bezeichnung «Fibroma bzw. Fibrosarcoma thecocellulare xanthomatodes» vorschlugen. In ihrer Arbeit berichteten die Verfasser über 6 Fälle, die als Fibrome bzw. Fibrosarkome anzusprechen waren, die sich aber durch einen Lipoidgehalt der Zellen auszeichneten. Als Ursprungsgewebe wurden, wegen der Ähnlichkeit der Gewebselemente, die Zellen der Theca interna folliculi angenommen. 1934 meldeten die gleichen Forscher 4 neue Fälle. Im gleichen Jahre publizierten *Melnick* und *Kanter* 2 Fälle von Tumoren, die mit denen von *Löffler* und *Priesel* identisch waren. Sie fanden diese bei älteren Frauen nach der Menopause. Gleichzeitig bestanden starke metrorrhagische Blutungen und bei beiden Fällen zeigte das Endometrium eine glandulär-zystische Hyperplasie. Dies war ein wesentliches Argument zugunsten der thekalen Natur dieser Tumoren. In den nächsten Jahren folgten nun eine Reihe weiterer Mitteilungen, die alle die Charakteristika eines stark lipoidhaltigen, fibromatösen bzw. fibrosarkomatösen Tumors, zusammen mit hormonal bedingten organfernen Veränderungen enthielten.

Der Thekazelltumor, oder das Thecoma, wie er in der angelsächsischen Literatur auch genannt wird, war damit als besondere Geschwulstform abgegrenzt und konnte zusammen mit dem schon länger bekannten Granulosazelltumor in die große Gruppe der hormonbildenden Ovarialtumoren, zu denen auch Corpus-luteum-Zysten, Corpus-luteum-Adenome, Leydig'sche Zellenadenome, Nebennieren-

rindenadenome, Arrhenoblastome, Seminome, Chorionepitheliome, Struma ovarii usw. gehören, eingeordnet werden.

Diese Geschwulstform wird mit dem Granulosazelltumor meistens zusammen erwähnt, weil beide Tumoren, obwohl histologisch im allgemeinen grundverschieden, morphologische Ähnlichkeiten mit dem Follikelapparat bzw. seinen Gewebeelementen besitzen, beide in der Regel Follikelhormonbildner sind und deswegen auch ähnliche klinische Erscheinungen hervorrufen.

Die makroskopische und mikroskopische Struktur des Thekazelltumors sowie seine klinischen Manifestationen dürften aus der umfangreichen Literatur genügend bekannt sein. Es soll im folgenden deshalb nur kurz auf die pathologische Anatomie und die Klinik eingegangen werden:

Bei Betrachtung mit bloßem Auge präsentieren sich die Thekazelltumoren wie banale Fibrome oder Sarkome, die aber wegen ihres oft ungewöhnlich hohen Fettgehalts eine gelbe Farbe besitzen. Auf Schnitt enthalten sie in ihrem Parenchym goldgelbe, ziemlich charakteristische Felder, ebenso können sich große Gebiete in ihnen zu hyalinen Plaques umwandeln. Mikroskopisch baut sich die Geschwulst auf aus spindeligen lipoidhaltigen Zellen, welche denen der normalen Theca folliculi gleichen. Auf Paraffinschnitten bietet sich das Bild eines sehr zellreichen Fibroms. Man sieht auch hyalinisierte Bindegewebsfibrillen. Mit Hilfe von Fettfärbungen zeigen sich große Felder, in welchen die Zellen angefüllt sind mit Lipoidgranula. Das sind die Zonen, die makroskopisch als goldgelbe Gebiete imponieren. Das Fett ist vorwiegend intrazellulär; es findet sich aber auch im interstitiellen Gewebe. Chemisch besteht das Fett aus Cholesterinestern.

Das klinische Bild ist dasjenige einer Hyperfollikulinämie. Im Urin der Tumorträgerin ist chemisch und biologisch vermehrt Follikelhormon nachweisbar. Daraus resultiert während der fertilen Periode eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums, eine Vergrößerung des Uterus, Blutungen, eventuell eine Spannungszunahme und Vergrößerung der Brüste; nach der Menopause ein Wiederauftreten von Blutungen.

Nach *Brendel* treten 62 % der Thekazelltumoren nach der Menopause auf, 38 % während der Geschlechtsreife. Was die Häufigkeit betrifft, so sollen 1,8 % aller Ovarialtumoren Thekazellblastome sein (*Brendel*).

Wenn wir uns nun das pathologisch-anatomische Bild vor Augen halten, so fragen wir uns: Dürfen wir diese Geschwulstform über-

haupt als Thekazelltumor bezeichnen und damit ihre Herkunft von den Zellen der Theca interna oder ihren entwicklungsgeschichtlichen Vorläufern annehmen, oder handelt es sich hier nicht einfach um gewöhnliche Fibrome bzw. Fibrosarkome, allerdings mit gewissen histologischen und biologischen Besonderheiten? Weiterhin stellt sich die Frage: Was wissen wir über ihre Histogenese?

Dieser Fragenkomplex soll in der folgenden Arbeit nun, mit Hilfe fünf eigener Fälle, Gegenstand der Diskussion sein.

Fall 1

Frau B.-H., Anna, 73 Jahre (E. N. 7151/55, pathologisch-anatomisches Institut der Universität Basel).

Krankengeschichte (Universitäts-Frauenklinik Basel, Vorsteher: Prof. Dr. Th. Koller)

Familienanamnese: ohne Besonderheiten.

Persönliche Anamnese: 1918 Appendektomie und Tubenresektion rechts.

Gynäkologische Anamnese: Menarche mit 13 Jahren. Menopause mit 55. Menses früher immer regelmäßig. Mit 69 Jahren immer wieder unregelmäßige genitale Blutungen. 1951 Kürettage: ruhendes Endometrium mit zyst. Metropathie. 1952 Kürettage: glandulär-zystische Hyperplasie.

Allgemeinstatus: Linkshypertrophie des Herzens. EKG: Übergang zum pathologischen Linkstyp. Grundumsatz +9%.

Genitalstatus: 9. 5. 1955. Der Uterus ist sicher etwas vergrößert, die genaue Abgrenzung ist aber nicht möglich. Rechter Adnex frei, links ist das ganze Parametrium infiltriert, eher weich als derb. Es könnte sich um einen Adnextumor handeln.

Kürettage 12. 5. 1955: glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums.

Hormonbestimmungen im Urin, 18. 5. 1955: Östrogene 10 RE/24 h, Phenolsteroid 45/24 h, 17-Ketosteroid 3,8 mg/24 h.

Diagnose: hormonbildender Ovarialtumor.

Verlauf: Pat. geht vorübergehend einige Tage nach Hause, tritt am 31. 5. 1955 wieder ein und wird zur Operation vorbereitet.

Operation, 7. 6. 1955: Es wird das linke Ovarium, welches zu einem mandarinengroßen teils zystischen, teils derben Tumor verwandelt ist, entfernt. Der rechte Adnex wurde schon früher in toto entfernt. Auf eine supravaginale Amputation wird verzichtet, um den Eingriff nicht zu verlängern.

Pathologisch-anatomische Untersuchung des eingesandten Materials, 8. 6. 1955

Makroskopisch: 8×4×5 cm messender eiförmiger Knoten mit grobhöckeriger glatter und weiß-roter gefleckter Oberfläche. Auf Schnitt zeigt der Tumor einen knotigen Aufbau von gelbroter Farbe. Im Zentrum ist eine nußgroße Zyste erkennbar mit zarter, spieglender Auskleidung.

Mikroskopisch: Histologisch handelt es sich um einen Tumor, der faserreich ist, stellenweise an ein zellreiches Fibrom erinnert, dann wiederum Gebiete von mehr myxomatöser Struktur und feinen Blutungen erkennen läßt.

Bei *Bindegewebsfärbung* sind reichlich kollagene Fasern zu sehen. Daneben findet sich ein mehr kleinzelliges Tumorgewebe ohne eigentliche Kollagenreaktion mit

kleinen Inseln größerer Zellelemente. Entdifferenzierungen sind keine vorhanden. Die Zellen sind spindelig und zeigen feine Vakuolenbildungen.

Diagnose: Thekazelltumor, z. T. auch Übergang zu Granulosazelltumor.

Fall 2

Frl. Th. H., 19 Jahre (E. N. 2773/56, pathologisch-anatomisches Institut der Universität Basel).

Krankengeschichte (Kantonale Heil- und Pflegeanstalt Liestal, Chirurgische Abteilung, Vorsteher: PD Dr. Willenegger)

Familien- und persönliche Anamnese sind ohne Bedeutung. Jetzt gibt die Pat. an, daß ihr Bauch in letzter Zeit an Umfang beträchtlich zugenommen habe und sie selbst starken Druck verspüre. Auch leidet sie seit Sommer 1955 immer wieder unter Obstipation. Gleichzeitig besteht seit Herbst und Winter 1955/56 Atemnot.

Gynäkologische Anamnese: Bis Ende letzten Jahres immer regelmäßige, von da an eher etwas längere und intensivere Menses. Letzte Periode vor 14 Tagen.

Eintritt unter unklarem abdominalem Bild mit Tumorverdacht im Bereich des rechten Ovariums. Es wird sofort operiert.

Operation, 26. 2. 1956: Knotige Veränderungen im Dünndarmmesenterium. Rechtes Ovarium teils zystisch, teils grobknotig tumorös vergrößert. Das linke Ovarium ist ebenfalls zystisch. Tubenwände beidseits knotig verdickt. Uteruswand ebenfalls. Der rechte Adnex wird in toto entfernt. Gleichzeitig wird auch ein Knoten aus dem M. rectus abdominis exziiert.

Verlauf: Nach zuerst ordentlicher Erholung und scheinbar gutem Ansprechen auf die durchgeführte Therapie, zeigt die Pat. von der 3. Woche an plötzlich raschen Zerfall. Pleuraerguß und eine Parese des rechten Facialis stellen sich ein. Trotz zunehmender Kachexie wird die Pat. auf eigenen Wunsch nach Hause entlassen, wo sie einige Tage später ad exitum kommt.

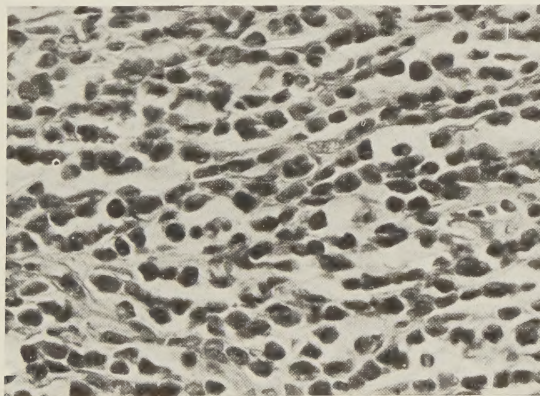


Abb. 1. Gemischter Granulosa-Thekazelltumor. Granulosa. Hämalaun-Eosin. Vergr. 450fach.

Pathologisch-anatomische Untersuchung des eingesandten Materials, 28. 2. 1956

Makroskopisch

1. Knötchen mit weißer, markiger teils speckiger, teils stark blutig gefleckter Schnittfläche.

2. Größeres Gewebstück. Auf Schnitt findet sich teils das gleiche Gewebe wie unter 1. beschrieben, daneben kommen Zysten bis zu Kirschgröße vor, welche gelbgrüne Flüssigkeit enthalten und innen glattwandig sind. Auch sieht man vereinzelte große, hämorrhagisch durchsetzte, markige Partien. Die Oberfläche des Gewebstücks ist grau und glatt.

3. Gut mittelfingerdicke, 9 cm lange Tube.

Mikroskopisch: Histologisch handelt es sich um einen malignen Ovarialtumor vom Typus des Granulosazelltumors (Abb. 1). Hie und da lassen sich im Tumorgewebe noch Zysten erkennen. Sonst aber besteht das Tumorgewebe aus ziemlich großen, vorwiegend rundlichen Zellen mit Kernpyknosen und auch Mitosen. Meistens sind die Zellen zu soliden Nestern und Zapfen angeordnet. Hin und wieder aber bilden sie follikelartige, kleine Räume, wobei nicht selten große, helle Elemente umschlossen werden, die eizellähnlich sind. Stellenweise ist der Tumor durch ausgedehnte Blutungen aufgelockert und besitzt vielfach ein myxomatöses Stroma.

Gegen die vorhandene Tube ist der Tumor kontinuierlich infiltrativ eingewachsen. Mancherorts sind die Schleimhautzotten durch Tumordinfiltration aufgetrieben und verdickt. An diesen Stellen läßt er keine follikelartigen Differenzierungen mehr erkennen. Er ist hier entdifferenziert und rundzellensarkomähnlich, zum Teil erinnert er hier an Bilder, wie wir sie vom Thekazelltumor her kennen (Abb. 2). Die

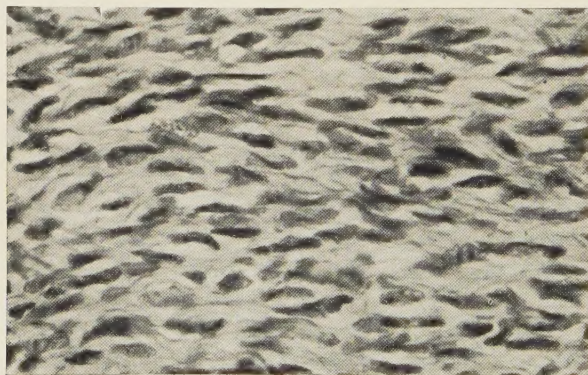


Abb. 2. Theka-Granulosazelltumor. Fibröser, spindelzelliger Aufbau. Hämaulaun-Eosin. Vergr. 450fach.

Tumorbildung im Bereich der Bauchdecken erweist sich als Metastase des eben beschriebenen Ovarialtumors. Hier lassen sich gelegentlich wieder gewisse follikelartige Differenzierungen nachweisen, auch kommen hier reichlich Kernatypien in Form von Pyknosen sowie atypische Mitosen vor (Abb. 3).

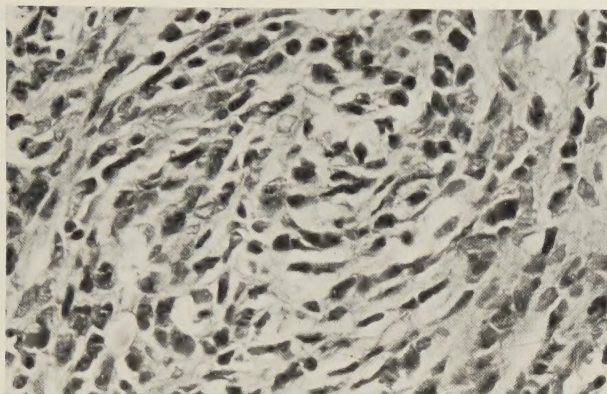


Abb. 3. Gemischter Granulosa-Thekacelltumor. Übergang zu Thekazellen. Hämalaun-Eosin. Vergr. 450fach.

Diagnose: Maligner, teilweise stark entdifferenzierter Granulosazelltumor des Ovariums mit kontinuierlicher, infiltrativer Durchwachsung der Tube und Metastase im M. rectus abdominis.

Fall 3

Frau Sch.-A., Sophie, 68 Jahre (E. N. 4157/56, 4182/56, 11406/56, Pathologisch-anatomisches Institut der Universität Basel).

Krankengeschichte (Dr. med. E. Haefeli-Zeller, Basel)

Anamnese: 1 Geburt. Klimax mit 53 Jahren. 12 Jahre nach eingetretener Klimax, am 20. und 21. 4. 1953, sowie am 1. 11. 1953 bemerkte die Pat. erstmals spurweisen

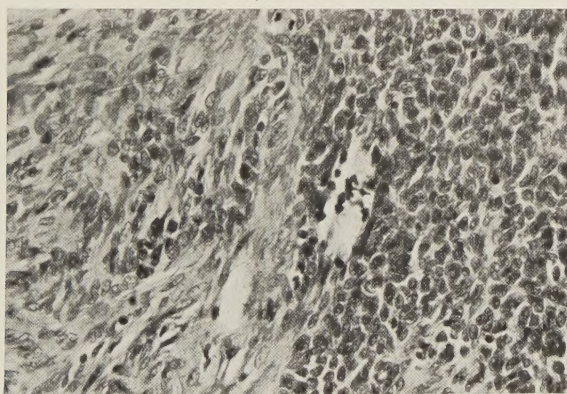


Abb. 4. Gemischter Granulosa-Thekacelltumor. Übergang Theka in Granulosa. Hämalaun-Eosin. Vergr. 300fach.

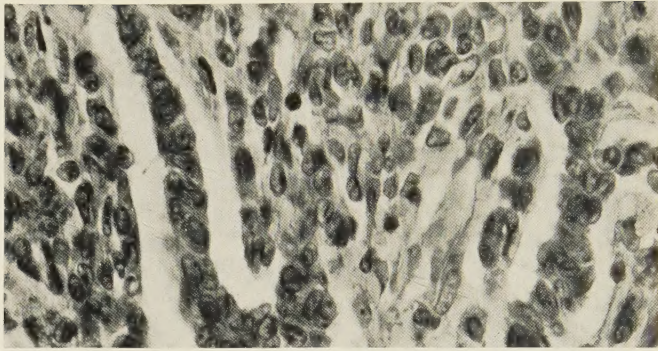


Abb. 5. Gemischter Granulosa-Thekazelltumor. Trabekuläre Anordnung der Granulosa. Hämalaun-Eosin. Vergr. 250fach.

Blutabgang aus der Vagina. Eine überraschend am 23. 3. 1956, also 15 Jahre nach Beginn der Klimax aufgetretene, starke und anhaltende vaginale Blutung führte die Pat. am 26. 3. 1956 zum Arzt.

In der Krankengeschichte Nr. 14 vom 31. 3. 1956 findet sich der folgende Befund: Die infolge schwerer körperlicher Arbeit überaltert aussehende, sehnig gebaute Pat. mit auffallend rigidem Gesichtsausdruck, zeigt bei deutlich reduziertem Ernährungs- einen relativ guten allgemeinen Kräftezustand. Hb 90%, RR 140/100 mm Hg. Venter propendens, stark meteoristisch aufgetrieben. Flanken, auch bei Umlagerung frei. Milz nicht palpabel. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Im Abdomen kein Tumor nachweisbar. Inguinal beidseits kleine, indolente Drüsen. Hypertrichosis der Extremitäten.

Der gynäkologische Befund ergab eine mittelstarke, helle Blutung aus der Vagina. Neben ausgesprochener klimakterischer Involution der äußeren Genitalien,

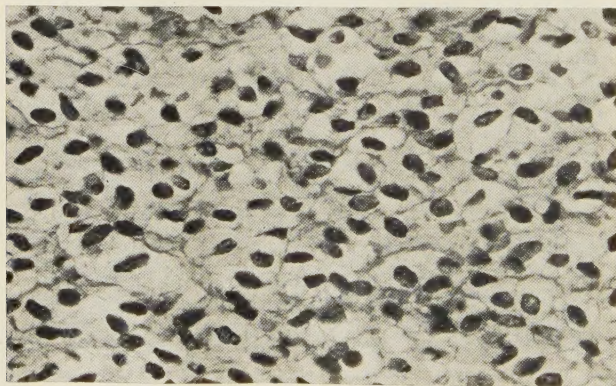


Abb. 6. Reiner Thekazelltumor. Hämalaun-Eosin. Vergr. 450fach.

eine enge, lange Vagina, mit stark verengtem, hinten narbigem Scheidengewölbe. Im oberen Scheidendrittel eine knapp fingerdurchgängige, zirkuläre Stenose. Die schwer einstellbare Portio ist atrophisch, retrovertiert, sinistroponiert, setzt sich in den basal fixierten, massigen anteflektierten Uterus mit überall glatter Wandung fort. Douglas leer. Beckenwandungen, soweit tastbar, frei. Infolge der auffällig starken Altersrigidität der Muskulatur gelingt es der Pat. nicht, die zudem noch stark meteoristisch gedehnten Bauchdecken zu entspannen. Es ist deshalb nicht möglich, die Adnexe oder pathologische Veränderungen derselben sicher nachzuweisen, obwohl intensiv nach einem eventuell hormonal aktiven Ovarialtumor gefahndet wird.

Am 31. 3. 1956 Probekürettage im Bethesdaspital. Die histologische Untersuchung des eingesandten Materials ergibt *Metropathia cystica* (Bericht der Pathologisch-anatomischen Anstalt Basel, E. N. 4182/56). Auch bei der Narkoseuntersuchung anlässlich der Probekürettage gelang der sichere Nachweis eines Adnextumors nicht.

Nach der Entlassung am 3. 4. 1956 nochmals eine Blutung, die vom 13. 4. bis 17. 4. 1956 andauerte und nachher sistierte.

Am 21. 8. 1956 trat wieder eine Blutung auf. Die Untersuchung ergab einen schlechten Allgemeinzustand. Andeutung von Facies abdominalis. Brechreiz. Abdomen stark meteoristisch aufgetrieben. Massige diffuse Druckempfindlichkeit im Mittel- und besonders im Unterbauch. Leichte Défense. Angeblich ausgesprochener Entlastungsschmerz. Flanken: rechts frei; links leichte Dämpfung bei Umlagerung fixiert. Von außen kein Tumor nachweisbar.

Genitalbefund: Starke, helle vaginale Blutung. Nach Überwindung der zirkulären Stenose im oberen Scheidendrittel gelingt es, die atrophische Portio mit dem Muttermund, aus dem es hell blutet, einzustellen. Portio retrovertiert. Uterus anteflektiert, gut mannsfaustgroß, kugelig, derb. Kraniokaudal kaum verschieblich, basal fixiert. Adnexe nicht tastbar. Kein Ovarialtumor nachweisbar.

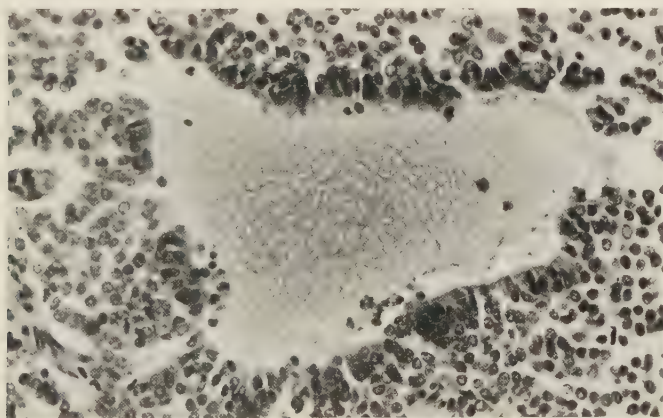


Abb. 7. Reiner Granulosazelltumor. Follikulöider Typ. Hämalaun-Eosin.
Vergr. 280fach.

Spitaleinweisung mit der vorläufigen Diagnose: Enterokolitis bei eventuellen pelveoperitonitischen Reizungen. Postklimakterische Blutung bei Metropathia cystica. Vermuteter, jedoch nicht nachweisbarer, hormonal aktiver Ovarialtumor. Nachdem sich die Pat. unter der Therapie von ihrer Enterokolitis erholt, andererseits aber die unter dem histologischen Bild der Metropathia cystica aufgetretene Metrorrhagie weitergeht und zudem jetzt auch eine sichere peritoneale Reizung mit freiem Erguß besteht, scheint eine operative Kontrolle damit dringend indiziert.

Operation am 31. 8. 1956 (Operateur Dr. E. Haefeli-Zeller): Befund sub op.: Haemoperitoneum (400 cem) nach Ruptur eines linksseitigen mannsfaustgroßen Ovarialtumors. Multiple Adhäsionen des Tumors mit Blase, Uterus und Peritoneum.

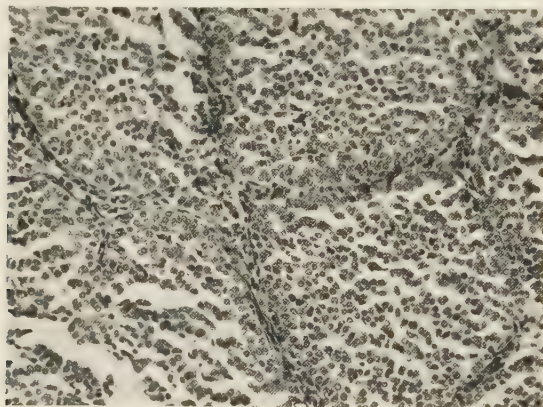


Abb. 8. Reiner Granulosazelltumor. Follikulöider Typ. Hämalaun-Eosin.
Vergr. 150fach.

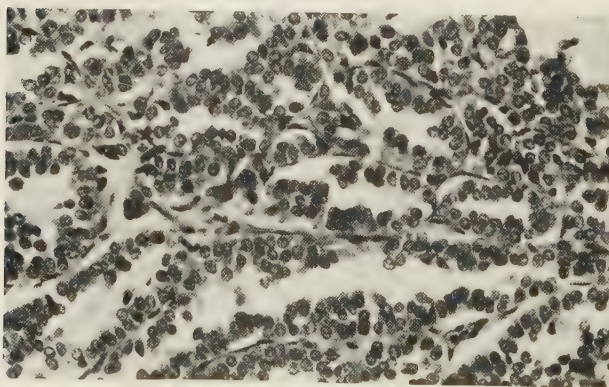


Abb. 9. Reiner Granulosazelltumor. Trabekulärer Typ. Hämalaun-Eosin.
Vergr. 280fach.

Absaugen des Haemoperitoneum. Amputatio uteri supra-vaginalis profunda. Salpingo-oophorectomia duplex. Lösung der Adhäsionen.

Pathologisch-anatomische Untersuchung des eingesandten Materials, 5. 9. 1956

Makroskopisch

1. Bereits aufgeschnittener, 7 cm langer, plumper Uterus. Endometrium: zart mit mandelgroßem, gestielten Polypen.

2. Stark zerfetzte und zum Teil zerfallende Gewebsbröckel. Auf Schnitt stark durchblutet, zum Teil nekrotisch zerfallend. Auch mit kleinen Zysten mit gelblich-weißer, körniger und ziemlich derber Wand.

Mikroskopisch

1. Das Endometrium besteht in einer breiten Schicht, die sich undeutlich vom Myometrium abgrenzt. Einzelne Drüsenschläuche sind zystisch umgeändert.

2. Der Tumor, der sich im Bereich der Ovarien findet, ist ein sogenannter Granulosazelltumor, welcher in feinen Strängen und Zapfen sich ausbreitet, manchmal auch solide Zellkomplexe bildet. Die Art des Wachstums dieses Granulosazelltumors spricht für die sogenannte gyriforme und diffuse Form.

Die Geschwulst ist beidseits vorhanden und nicht eigentlich polymorphzellig, nur wenig infiltrierend wachsend (Abb. 4 und 5).

Diagnose: Adenomyomatosis uteri bei glandulärer Hyperplasie. Granulosazelltumor.

Fall 4

Frau F.-K., Louise, 74 Jahre (E. N. 7875/51, 6289/56, Pathologisch-anatomisches Institut der Universität Basel).

Krankengeschichte (Universitäts-Frauenklinik Basel, Vorsteher: Prof. Dr. Th. Koller)

Familienanamnese: ohne Besonderheiten.

Persönliche Anamnese: vor 18 Jahren Strumektomie, vor 7 Jahren Pankreatitis.

Gynäkologische Anamnese: 3 Normalgeburten, Klimax seit 15 Jahren. Pat. klagt über Zunahme des Bauchumfanges seit einem Jahr. Sie sucht einen Arzt auf, der einen Ovarialtumor feststellt und die Pat. ins Spital einweist. Hier treten in den letzten 14 Tagen 2 Metrorrhagien von je 2 Tagen Dauer auf. Sonst ist die Pat. beschwerdefrei.

Genitalstatus: Sicher kindskopfgroßer, zystisch-solider Tumor des rechten Ovariums mit gestielten beweglichen Teilen. Wenig Aszites.

Operation, 21. 9. 1951: Salpingo-Oophorektomie rechts. Kopfgroßer Tumor des rechten Ovariums, der mit Sigma, Douglas und vorderer Bauchwand verwachsen ist. Lösen der Adhäsionen. Ausschälung des Tumors, der teilweise zystisch ist und abgesaugt wird. Der Tumor geht vom rechten Ovarium aus. Rechtes Parametrium infiltriert. Rechte Uteruswand ebenfalls infiltriert. Sonst keine Metastasen.

Pathologisch-anatomische Untersuchung des eingesandten Materials, 1. 10. 1951 (E. N. 7875/51)

Diagnose: Malignes multilokuläres sarkomatöses Kystom des Eierstockes.

Therapie: Röntgen und Radium.

Nach der Spitalentlassung fühlte sich die Pat. anfänglich recht wohl. Sie stand unter ständiger ärztlicher Kontrolle. 1952 klagte sie erstmals wieder über Bauchschmerzen. Auch war links deutlich derbes Parametrium tastbar. Der Pat. wurde

Nachbestrahlung angeraten, die aber hinausgezögert wurde. In der Folge nahm der Bauchumfang langsam zu. Im Dezember 1954 wurde Hospitalisation angeraten, jedoch ohne Erfolg. Erst als Dyspnoe, starke Beinödeme, Gewichtsabnahme und Kachexie auftraten, konnte die Pat. am 23. 4. 1956 hospitalisiert werden.

Genitalstatus beim Eintritt: Anteflektierter, vergrößerter Uterus. Parametrien derb.

Kolposkopie und Papanicolaou o. B.

Probeexzision aus dem Peritoneum, 15. 5. 1956:

Hormonuntersuchungen, 28. 5. 1956: Follikelreifungsfaktor 20 Ut RE/24 h, 17-Ketosteroide 9,6 mg/24 h, Phenolsteroid 87 IE/24 h, Pregnandiol 22,0 mg/24 h.

Pathologisch-anatomische Untersuchung des eingesandten Materials, 18. 5. 1956

Makroskopisch: Material bestehend aus bis fünffrankenstückgroßen, stark zersetzten membranartigen Gewebstücken. Das größte dieser Stücke ist auf Schnitt von einer zarten Membran bedeckt und von dunkelroten Blutgerinnseln durchsetzt. Die kleinen Bröckel bauen sich auf aus weißlich-markigen, unscharf begrenzten Gewebsabschnitten.

Mikroskopisch: Die histologische Untersuchung der Peritonealmetastase des früheren Ovarialtumors ergibt, daß die gleiche Geschwulst vorliegt wie 1951, nämlich eine vorwiegend an Stromazellen erinnernde Geschwulstbildung, in welcher aber deutliche Bezirke von Luteinisierung vorkommen, sowie Strukturen eines Thekazelltumors. Auch kommen fibröse Sklerosierungen und Verödungen vor. Es lassen sich helle Zellen erkennen, die offenbar luteinisiert sind. Die jetzige Peritonealmetastase bestätigt die damalige Diagnose der Malignität.

Diagnose: Peritonealmetastase eines malignen Thekazelltumors (Abb. 6).

Fall 5

Frau B.-Oe., Sophie, 61 Jahre (S. N. 697/55, Pathologisch-anatomisches Institut der Universität Basel).

Krankengeschichte (Chirurgische Universitätsklinik Basel, Vorsteher: Prof. Dr. R. Nissen)

Gynäkologische Anamnese ohne Besonderheiten.

Hospitalisation wegen eines Unfalls mit Kontusion des rechten Unterschenkels mit nachfolgender Nekrose. Am 29. 5. 1955 traten plötzlich Kopfschmerzen sowie eine linksseitige Arm- und Beinlähmung auf. Unter zunehmender Bewußtlosigkeit kam die Pat. ad exitum.

Die Sektion, 30. 5. 1955 (Obduzent: Prof. S. Scheidegger), ergab eine starke linksseitige hypertensive Herzhypertrophie. Im rechtsseitigen Corpus striatum fand sich eine ausgedehnte Massenblutung mit Ventrikeleinbruch und basaler Perforation nach außen. Als *Zufallsbefund* fand sich ein über walnußgroßes, *malignes karzinomartiges Follikulom des linken Ovariums*.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (S. N. 697/55): Der Uterus ist klein. Es kommt zu ausgedehnten Verwachsungen des linken Ovariums im Bereich des Beckeneinganges. Es findet sich hier ein über walnußgroßer Knoten, der mit der Aorta zum Teil und mit der A. ilica communis sinistra fest verwachsen ist. Die Schleimhaut des Uterus ist blaurötlich, mit feinen Zystenbildungen. Die Uteruswand ist etwas verdickt. Das rechte Ovarium ist klein, faserig, die rechte Tube schlank, die linke Tube nach oben gezogen, verlängert. Vom Ovarium findet sich auf der linken Seite eine über walnußgroße Zyste. Im Innern enthält sie gelbliche Massen. Die Zysten-

wand zum Teil blaß, zum Teil durchsetzt von weißlichen markigen Massen, die ins Zysteninnere vorragen und zum Teil auch Blutungen zeigen. Außen ist die Zyste vollkommen glatt, hingegen verwachsen mit dem Colon descendens.

Mikroskopische Untersuchung: Der Tumor zeigt einen sehr gleichmäßigen Aufbau und ist stark vaskularisiert. Es finden sich Gruppen von großen sphärischen Zellen, die nach Art von Follikeln angeordnet sind. Eine solche Zellgruppe wird durch feine bindegewebige Septen begrenzt (Abb. 7). Mehrfach finden sich in derartigen Zellanhäufungen zentrale Lichtungen, wie bei einem Follikel. Der zentrale Hohlraum enthält teilweise flüssiges Blut. Neben dieser follikulären Struktur kommen auch mehr tubuläre oder trabekuläre Epithelanordnungen vor (Abb. 8). Hier sind mehrfach Zellbalken oder -schläuche vorhanden, die sich gleichfalls aus solchen großen sphärischen Elementen zusammensetzen (Abb. 9.)

Diagnose: Granulosazelltumor.

Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten möchte ich den Herren Prof. Th. Koller, Prof. R. Nissen, PD Dr. Willenegger und Dr. E. Haefeli-Zeller bestens danken.

Wenn wir nun unsere Fälle betrachten, so handelt es sich bei Fall 1 um einen klassischen Thekazelltumor, der keine Entdifferenzierungen zeigt, der aber an einigen Stellen ein eher kleinzelliges Tumorgewebe ohne eigentliche Kollagenreaktion erkennen läßt, mit kleinen Inseln größerer Zellelemente, wie man sie vor allem bei Granulosazelltumoren etwa nachweisen kann. Wir dürfen also diese Neubildung als einen Thekazelltumor ansehen, der gleichzeitig gewisse Übergänge zum Granulosazelltumor besitzt.

Fall 2 imponiert als klassischer Granulosazelltumor vom follikuloiden Typ, der aber an einzelnen Stellen keine follikelartigen Differenzierungen mehr erkennen läßt. Er ist hier entdifferenziert und rundzellensarkomähnlich. Wir betrachten diesen Fall als einen Granulosazelltumor mit Übergang zum Thekazelltumor.

Fall 3 ist ebenfalls ein Granulosazelltumor mit gewissen Übergängen zum Thekazelltumor. Er stellt allerdings mehr die gyriforme und diffuse Form dar.

Fall 4 und Fall 5 sind Beispiele reiner Theka- bzw. Granulosazelltumoren.

Die Tatsache des gleichzeitigen Vorkommens von Theka- und Granulosazellelementen stellt aber absolut keine Neuigkeit dar, sondern wurde in der Literatur schon mehrfach beschrieben und erwähnt (Greenhill und Greenblatt, Traut und Marchetti, Henderson, Nicod und Jost, Dubrausky und Massenbach, Selye u. a.). Wir sehen nun darin, in Übereinstimmung mit andern Autoren, eine Zusammengehörigkeit

von Theka- und Granulosazelltumoren hinsichtlich ihrer Histogenese.

Damit stellt sich die Histogenese der Thekazelltumoren zur Diskussion.

Es bestehen im wesentlichen zwei Theorien:

Die erste und ältere Theorie sagt aus, daß die Thekome direkt von den Zellen der Theca interna des Graaf'schen Follikels abzuleiten seien (*Löffler* und *Priesel* u. a.). Die zweite und jüngere sieht diese Tumoren, analog den Granulosazelltumoren aus dem primären Mesenchym der Gonade bzw. unverbraucht liegendegebliebenen Resten desselben entstehen. Theka- und Granulosazellblastome wären also lediglich verschiedene tumoröse Differenzierungsrichtungen ein und desselben Gewebes, wie dies *Fischel* für die normale Theka bzw. Granulosa annimmt (*Neiman*, *Motta*, *Schiller*, *Sharnoff* und *Lisa*, *Pallós*, *Nicod* und *Jost*, *Dubrauszky* und *Massenbach* u. a.).

Betrachten wir nun das histologische Bild des klassischen Thekazelltumors – wie er in unserem Fall 1 und 4 vorliegt –, der keine Entdifferenzierung aufweist und vergleichen es mit dem Bild des klassischen Granulosazelltumors vom follikuloiden Typ – wie er uns im Fall 2 und 5 entgegentritt –, von dem wir keine höheren Ausreifungsgrade mehr kennen, so kann folgendes festgestellt werden: Die Elemente des Granulosazelltumors gleichen denjenigen der normalen Granulosa, während die Zellen des Thekazelltumors denjenigen der normalen Theka wohl bis zu einem gewissen Grade ähnlich sehen, im übrigen aber vollkommen verschieden sind. Der Thekazelltumor bietet das Bild eines Fibroms bzw. Fibrosarkoms und ist aus vorwiegend spindeligen, faserreichen Elementen aufgebaut, die Lipotide enthalten. Daneben finden sich epitheloide Formationen, wie auch ein ausgedehntes argyrophiles Reticulum. Die normale Theka aber besteht aus wohl etwas länglichen, aber trotzdem vorwiegend epitheloiden Zellen und weist ein viel schwächer ausgebildetes Fasergerüst auf. Wir schließen also daraus, daß der Entwicklungsgang der Theka- und der Granulosazelltumoren nicht der gleiche sein kann (wir sprechen dabei ausdrücklich nicht vom letztlich primären Ursprungsgewebe dieser Neubildungen).

Wenn wir, wie die zweite Theorie sagt, annehmen, daß Theka- und Granulosazellblastome lediglich Endprodukte verschiedener tumoröser Differenzierungsrichtungen ein und desselben Gewebes sind, so müßte der «klassische» Thekazelltumor analog dem «klassischen» Granulosazelltumor aus Zellen aufgebaut sein, die denjenigen einer

normalen Theka absolut gleichen. Das tun sie aber nicht, sondern zeigen die Eigenschaften von Elementen bindegewebiger Abkunft, allerdings mit gewissen thekaähnlichen Besonderheiten. Folglich kann das Thekom nicht, wie man es für den Granulosazelltumor annimmt, direkt aus dem Mesenchym bzw. Resten desselben entstehen.

Hielte man die erste Theorie für richtig, die die Geschwulst direkt aus den Zellen der Theca interna folliculi entstehen sieht, so müßte der Tumor in seiner ausgereiftesten Form ebenfalls mehr der normalen Theka gleichen, als er es in Wirklichkeit tut. Auch müßte man sich fragen, ob die normale Theka überhaupt zur Tumorerzeugung fähig ist, da ja lange nicht alle Gewebe des Körpers Tumoren erzeugen können. Ein 1929 von *Wallart* publizierter Fall von «Karzinom» der Theca interna, bei dem der Tumor direkt aus der sonst normal erhaltenen Theka hervorging, scheint allerdings dafür zu sprechen. Ebenso konnten *Traut* und *Butterworth* in mit Röntgenstrahlen bestrahlten Mäuseovarien aus den Resten der Theka Thekome entstehen sehen.

Zur Erklärung dieser oben angeführten nicht leugbaren morphologischen Unterschiede halten wir folgende Deutung für möglich: Es gilt als embryologische Tatsache, daß die Theka ein ontogenetisch jüngeres Gebilde wie die Granulosa darstellt. Schon die in den Eiballen enthaltenen Ureier (Oogonien) sind von Follikelepithelzellen umhüllt, die als Vorläufer der späteren Granulosa zu gelten haben (*Fischel*). Die Oogonie mit den sie umhüllenden Follikelepithelzellen stellt den Primärfollikel dar. Die bereits im vierten oder fünften Foetalmonat in der Rinde reichlich vorhandenen Primärfollikel beginnen schon während des Foetallebens zu wachsen (*Fischel*). Gegen die Mitte der Foetalzeit nehmen die Bindegewebszellen des ovariellen Interstitiums epithelialen Charakter an und am Ende dieser Zeit umgibt ein fester Ring von thekalem Gewebe die vergrößerten Follikel (*Sauramo*). Aus undifferenziertem Bindegewebe entsteht also ein wohl differenziertes Element. Allerdings handelt es sich dabei wohl wegen seines enormen Kernreichtums nicht um gewöhnliches Bindegewebe. Vielmehr dürften in ihm weit größere Potenzen, als wie wir sie vom übrigen Bindegewebe des Körpers her kennen, schlummern. Und trotzdem fragen wir uns, ob nicht doch eine gewisse Abhängigkeit der Theka von der Granulosa besteht. Die Tatsache, daß die Theka erst entsteht, wenn das Follikelepithel eine gewisse Mächtigkeit erreicht hat, würde dafür sprechen. Experimentelle Studien über die funktionelle Bedeutung der Theca-interna-Zellen, ausgeführt von *Westman*, lassen eine Abhängigkeit der Theka von der Granulosa er-

kennen. *Westman* führte bei Kaninchen folgende Versuche aus: Den geschlechtsreifen Tieren wurden einige Stunden nach dem Coitus die vor dem Sprung stehenden Follikel in der Weise abgesogen, daß sich im Innern die Granulosazellen ablösten und dann entfernt werden konnten, während die Thekazellen unbeschädigt in situ blieben. Die Folge war, daß die Thekazellen kurze Zeit nach der Entfernung der Granulosa zugrunde gingen. Inwieweit der Eingriff daran schuld war, bleibt natürlich dahingestellt. Es wäre durchaus möglich, daß bei der Bildung der Theka ein Induktionsvorgang vorliegt, d. h. daß die Granulosa das umgebende Bindegewebe zur Bildung einer Theka anregt (*Melnick und Kanter, Greenhill und Greenblatt*). Wir sehen auch, daß das Stroma in der Nachbarschaft von Granulosazelltumoren thekaartig umgewandelt wird, und in manchen Gebieten die Trennung von Granulosa- und Thekazelltyp schwierig ist (*Selye*). Es wäre deshalb durchaus möglich, daß nicht nur die normale Granulosa zu einer Induktion des umgebenden Bindegewebes und damit zur Bildung einer Theka fähig ist, sondern auch die tumoröse Granulosa des Granulosazelltumors. Ja, daß hier sogar eine gesteigerte Induktion stattfände, die dann einen Thekazelltumor hervorruft. Dies würde mit der Angabe von *Selye* durchaus übereinstimmen. Ob allerdings auch die normale Granulosa die Möglichkeit einer gesteigerten Induktion besitzt, ist fraglich. Der von *Wallart* publizierte Fall würde dafür sprechen. Wir fassen also den Thekazelltumor als eine sekundäre, ontogenetisch jüngere Geschwulst als den Granulosazelltumor auf und glauben, daß er nicht, wie man es für den Granulosazelltumor annimmt, direkt aus dem primären Mesenchym bzw. Resten desselben entsteht, sondern durch gesteigerte Induktion des reifen ovariellen Interstitiums, welches eine normale Granulosa oder einen schon vorher bestehenden Granulosazelltumor umgibt. Mischformen dieser beiden Tumoren würden damit auch eine Erklärung finden.

Dadurch, daß nun das Thekoma, analog der normalen Theka, ein ontogenetisch jüngeres Gebilde darstellt, direkt aus dem ovariellen Bindegewebe entsteht und damit einen kürzeren Entwicklungsweg als der Granulosazelltumor besitzt, zeigt es in seiner differenziertesten Form absolut noch bindegewebige Struktur und läßt Thekaähnlichkeit nur in wenigen Einzelheiten erkennen. Der gesteigerte Induktionsvorgang, den wir als Ursache dieser Neubildungen ansehen, muß in einem bestimmten formativen, «thekagerichteten» Reiz bestehen, sonst würden lediglich banale Fibrome bzw. Fibrosarkome entstehen. Dies ist aber nicht der Fall. Wir dürfen den Thekazelltumor zu Recht

mit diesem Namen versehen, da er trotz seiner fibromatösen Struktur gewisse Charakteristika der normalen Theka wie epitheloide Elemente, argyrophiles Reticulum und Lipoidspeicherung besitzt.

Unsere Hypothese, und um eine solche handelt es sich, bedeutet nun, so glauben wir, keinen eigentlichen Widerspruch zur *Fischel*-schen Theorie, da ja letzten Endes auch das reife ovarielle Interstitium vom primären Mesenchym der Gonade abstammt. In was dieser Induktionsvorgang besteht, wissen wir nicht. Dies, wie auch das ganze übrige Problem der Thekazelltumorgenese, läßt sich nach unserer Meinung nur experimentell beweisen. Wenn es gelänge, mit Hilfe künstlich gewonnenen und in Tierovarien implantierten Granulosa- bzw. Granulosazelltumorgewebes Theka- bzw. Thekazelltumorgewebe zu erzeugen, so wäre damit ein wesentlicher Schritt in dieser Frage getan. Vorläufig aber tapen wir noch im Dunkeln und müssen uns mit Vermutungen zufrieden geben.

Frl. R. Bächle und Herrn E. Sutter möchte ich für die Anfertigung der Schnittpräparate und Mikrophotographien aufrichtig danken.

Zusammenfassung

Bericht über 5 Fälle hormonbildender Ovarialtumoren, die als reine Theka- oder reine Granulosa bzw. als gemischte Theka-Granulosazelltumoren anzusprechen sind. Die Histogenese wird besprochen. Es wird angenommen, daß der Entwicklungsgang der beiden Geschwülste nicht derselbe ist. Der Thekazelltumor stellt ein ontogenetisch jüngeres Gebilde wie der Granulosazelltumor dar. Das Thekom kann direkt aus dem reifen ovariellen Interstitium abgeleitet werden, welches einem formativen Reiz unterliegt von seiten eines präexistierenden Granulosa- bzw. Granulosazelltumorgewebes.

Summary

Report on five hormone-producing ovarian tumours considered as simple theca- or granulosa- or mixed theca-granulosa cell tumours. Discussion of the histogenesis. It is suggested that the development of these two growths is different. The theca cell tumour is ontogenetically younger than the granulosa cell tumour. The thecoma can derive from the ripe interstitium of the ovary which depends on the stimulation from the preexistent granulosa-tissue or a granulosa cell tumour.

Résumé

L'auteur étudie 5 tumeurs ovariennes endocriniennes, constituées soit par une tumeur pure de la thèque ou de la granulosa, soit par une tumeur mixte thèque-granulosa.

Discussion de l'histogénèse. L'auteur pense que les deux variétés tumorales ont un mécanisme de développement différent, la tumeur de la thèque représentant une formation ontogénétiquement plus jeune. Le thécome serait susceptible de se développer directement à partir du tissu interstitiel de l'ovaire, stimulé préalablement par une tumeur de la granulosa.

Literaturverzeichnis

Brendel, G.: Die hormonbildenden Tumoren des Eierstocks. Inaug.-Diss. (München 1950).

Dubrausky, V. und *v. Massenbach, W.*: Zur Genese der weiblichen Sexualhormon bildenden Ovarialtumoren. Arch. Gynäk. 176: 59 (1949).

Fischel, A.: Lehrbuch der Entwicklung des Menschen (Springer, Wien 1929); Über die Entwicklung der Keimdrüsen des Menschen. Z. Anat. EntwGesch. 92: 34 (1930).

Greenhill, J. P. and *Greenblatt, R. B.*: Status of the thecoma and its relationship to the granulosa cell tumor. Amer. J. Obstet. Gynec. 36: 684 (1938).

Henderson, D. N.: Granulosa and theca cell tumors of the ovary. With a report of thirty cases. Amer. J. Obstet. Gynec. 43: 194 (1942).

Löffler, E. und *Priesel, A.*: Bindegewebige Gewächse des Eierstockes von besonderer Bauart (Fibroma thecocellulare xanthomatodes ovarii). Beitr. path. Anat. 90: 199 (1932); Thekazellgewächse des Eierstocks. Wien. med. Wschr. 84: Sonderheft «Karl von Rokitansky» 3: 32 (1934).

Melnick, P. J. and *Kanter, A. E.*: Theca cell tumors of the ovary. Amer. J. Obstet. Gynec. 27: 41 (1934).

Motta, G.: Beobachtungen und Betrachtungen über die Genese des Corpus luteum und der Granulosa des Follikels. Zbl. Gynäk. 26: 1547 (1936).

Neiman, B. H.: Tumors of the ovary with special reference to the benign fibroepithelioma (Brenner-tumor). Arch. Path. 21: 55 (1936).

Nicod, J. L. et *Jost, A.*: Les tumeurs thécales de l'ovaire. Schweiz. med. Wschr. 32: 866 (1944).

Pallos, K.: Beiträge zur Klinik und Pathologie der Thekazellengeschwülste. Zbl. Gynäk. 64: 558 (1940).

Sauramo, H.: Histology and function of the ovary from the embryonic period to the fertile age. Acta obstet. gynec. scand. 33: 3 (1954).

Selye, H.: Encyclopedia of Endocrinology. Sect. IV, Vol. VII (Richardson, Bond and Wright, Montreal, Canada, 1945).

Schiller, W.: Pathologie und Klinik der Granulosazelltumoren (Maudrich, Wien 1934).

Sharnoff, J. G. and Lisa, J. R.: Theca-cell cystoma of ovary. Amer. J. Obstet. Gynec. 51: 253 (1946).

Traut, H. F. and Butterworth, J. S.: The theca, granulosa, lutein cell tumors of the human ovary and similar tumors of the mouse's ovary. Amer. J. Obstet. Gynec. 34: 987 (1937).

Traut, H. F. and Marchetti, A. A.: A consideration of the so-called "granulosa" and "theca" cell tumors of the ovary. Surg. Gynec. Obstet. 70: 632 (1940).

Wallart, J.: Über einen Fall von Karzinom der Theca interna (ausgehend von) einer Luteinzyste. Arch. Gynäk. 135: 485 (1929).

Westman, A.: Experimentelle Studien über die funktionelle Bedeutung der Theca-interna-Zellen. Acta obstet. gynec. scand., Stockh. 8: 290 (1929).

